昆 虫 学 报 *Acta Entomologica Sinica*, August 2014, 57(8): 962 - 968　ISSN 0454-6296

昆虫腹肢发育相关基因的研究进展

付明月，陈　鹏，代方银，鲁　成，童晓玲*

(家蚕基因组生物学国家重点实验室，农业部蚕桑功能基因组与生物技术重点实验室，西南大学生物技术学院，重庆 400716)

摘要：昆虫躯干外着生有一系列附属器官,主要包括背侧附器和腹侧附器,其中腹肢的多样性表现尤为突出。腹肢的发育过程受到多种调控因子的作用。本文就腹肢发育相关基因的表达、功能及调控因子间的相互作用等方面进行简要的综述。一方面,腹肢作为整体受 *Hox* 基因和成形素基因(*Dpp*/*Wg*)的调控,*Hox* 基因直接决定腹肢的有无,*Dpp*/*Wg* 通过其表达产物形成浓度梯度调控整个腹肢的发育,两者在腹肢整体发育中的作用不可取代。另一方面,腹肢基部、中部及远端部位分别受到各自特异的调控因子的作用。其中 *hth*,*tsh* 及 *al* 等均主要调节腹肢基部的发育,*dac* 通过与 *Dll* 和 *Dpp*/*Wg* 相互作用从而调节腹肢中部的发育,*bab*,*Dll* 及 *Lim*1 等对腹肢远端发育发挥重要作用。关节的形成对腹肢分节的形成至关重要,Notch 信号通路相关因子如配体基因 *Dl* 和 *Ser*,修饰物基因 *fng* 及下游靶基因 *odd*,*sob*,*drm* 和 *bowl* 等调节该过程。因此,研究昆虫腹肢发育相关基因,对于深入揭示腹肢的发育及其在进化过程中多样性形成的分子机制具有至关重要的作用。

关键词：昆虫；发育；附器；腹肢；基因表达；基因调控

中图分类号：Q966　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**0454-6296(2014)08-0962-07

Advances in the genes associated with the development of ventral limbs in insects

FU Ming-Yue, CHEN Peng, DAI Fang-Yin, LU Cheng, TONG Xiao-Ling* (State Key Laboratory of Silkworm Genome Biology, Key Laboratory for Sericulture Functional Genomics and Biotechnology of Agricultural Ministry, College of Biotechnology, Southwest University, Chongqing 400716, China)

Abstract: The body of insects consists of a series of appendages, including the dorsal and ventral appendages. Particularly, the ventral limbs exhibit great diversity. Here, we present a brief review of the expression, functions, and regulatory interactions of the genes related to the development of the ventral limbs. On one hand, the ventral limbs, as a whole, are controlled by the *Hox* gene and morphogens genes (*Dpp*/*Wg*). *Hox* genes control whether there are ventral limbs on certain segment. Through the formation of concentration gradients of their expressed products, *Dpp*/*Wg* regulates the development of entire vental limbs. Both of them are irreplaceable for the development of the vental limbs. On the other hand, the proximal, intermediate and distal portions are controlled by the corresponding segmental special factors, respectively. For instance, *hth*, *tsh* and *al* mainly control the development of the proximal portion. *Dac* regulates the intermediate portion by the interaction of the *Dll* and *Dpp*/*Wg*. *Bab*, *Dll* and *Lim*1 control the development of distal portion. Furthermore, the formation of joints is crucial for the development of ventral limbs. Notch signaling related regulators, such as the ligand gene (*Dl* and *Ser*), the modifier gene (*fng*) and the downstream target genes (*odd*, *sob*, *drm* and *bowl*), regulate that process. Studies on genes involved in the development of the ventral limbs are essential for well understanding the mechanisms that produce the appendages and revealing how the diversity in limbs has been evolved.

Key words: Insect; development; appendages; ventral limbs; gene expression; gene regulation

昆虫作为动物界中种类最多、分布最广的类群，　其形态和食性等方面的多样性为其更好地适应环境

基金项目："863"计划项目(2013AA102507)；国家自然科学基金面上项目(31472153, 31372379)；中央高校基本科研业务费重大培育项目(XDJK2013A001)

作者简介：付明月，女，1987 年生，湖北荆州人，硕士研究生，研究方向为动物遗传学，E-mail: 601916051@qq.com

* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: xltong@swu.edu.cn

收稿日期 Received: 2014-04-18；接受日期 Accepted: 2014-07-01

提供了有利条件。昆虫形态多样性除其躯干之外，主要指附肢附器的多样性，其中腹肢的多样性（形态多样性和功能多样性）是昆虫附肢多样性的重要组成部分。鉴定决定昆虫腹肢发育的基因以及研究其调控机制对于揭示昆虫多样性的原因具有重要意义。昆虫的附属器官（附器）从其着生部位上可分为两种，即背侧附器和腹侧附器（Paul *et al*., 2013）。背侧附器在昆虫中包括翅及其衍生物，主要发挥飞行及相关功能。腹侧附器是节肢动物所共有的，主要包括触角、口器、足以及外生殖器等。腹侧附器虽然形态功能各异，但在不同物种间具有共同的结构和发育特征（Kojima, 2004；Ohde *et al*., 2014）。如昆虫的胸足均存在分节现象，从近端到远端依次为基节（coxa）、转节（trochanter）、腿节（femur）、胫节（tibia）、跗节（tarsus）及前跗节（pretarsus），且各节间由关节相连。其在进化过程中形成多种功能，如感觉、取食、呼吸、运动和生殖等。例如卤虫 *Artemina salina* Sinnaeus 的胸足具有呼吸功能，既是游泳足又是呼吸器。除上述昆虫腹侧附器的功能外，昆虫的胸足在形态和功能上表现了更多的多样性。根据功能不同，昆虫胸足可分为步行足（瓢虫、天牛）、跳跃足（蝗虫、蟋蟀）、捕捉足（螳螂、猎蝽）、开掘足（蝼蛄）、携粉足（蜜蜂）和游泳足（龙虱、仰蝽）等。腹肢多样性的产生源自于对环境的适应性，正因为如此，吸引了越来越多的研究者致力于研究决定腹肢形态特征的内在原因。

昆虫腹肢的发育过程受到多基因不同层次的调控作用，这些基因在腹肢不同节段的分化过程中扮演着各自重要的角色，主要包括昆虫躯体发育的主调控基因（*Hox* 基因），调控附肢大部分区域发育的关键基因（如 *wingless* 和 *decapentaplegic*），腹肢基部发育的基因（如 *homothorax* 等），腹肢中部发育的基因（如 *Distal-less* 和 *dachshund*），远端部位发育的基因（如 *bric-à-brac*，*odd* 和 *Lim*1）以及关节形成的关键基因（Notch 信号通路相关基因）（Kojima, 2004）。下面我们对这些基因在昆虫腹肢发育过程中的表达特点与功能进行介绍。

1　昆虫躯体发育主调控基因 *Hox* 基因

Hox 基因为编码含同源异型结构域（homeodomain）的转录因子，该结构域由 60 个保守的氨基酸组成，主要包括 8 个成员，分别为 *labial*（*lab*），*proboscipedia*（*pb*），*Deformed*（*Dfd*），*Sex combs reduced*（*Scr*），*Antennapedia*（*Antp*），*Ultrabithorax*（*Ubx*），*abdominal-A*（*abd-A*）及 *Abdominal-B*（*Abd-B*）基因。在两侧对称昆虫中，*Hox* 基因在前后轴形成过程中特化其身体结构（Sánchez-Herrero, 2013），其中 *Antp*，*Ubx*，*abd-A* 及 *Abd-B* 基因在腹肢形成中起着关键作用。

Hox 基因作为转录因子，在不同的部位表达不同的 *Hox* 基因，从而调控体节的不同位置形成形态各异的腹肢。在昆虫胸部表达的 *Hox* 基因 *Antp* 和 *Ubx*，调控胸足的发育。在黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* 和家蚕中，主要在胸部表达的 *Antp* 基因促进胸足的发育（Chen *et al*., 2013b）；在果蝇胸部 *Ubx* 基因的表达时间和部位受到精确的调控。在胚胎形成早期的足原基中无 *Ubx* 的表达，使得足原基形成 Kellin 器官进而形成胸足 T2 和 T3（Gellon and McGinnis, 1998），后期该部位表达的 *Ubx* 并不能够抑制胸足的发育过程，而仅仅对足的形态发挥修饰作用（Khila *et al*., 2009）。在昆虫腹部表达的 *Hox* 基因 *Ubx*，*abdA* 及 *AbdB*，通过对 *Dll* 等下游靶基因的作用，来调控腹部环节是否生长腹足。在果蝇的幼虫中，*Ubx* 和 *abd-A* 基因一起在胚胎期腹部抑制 *Dll* 基因的表达，进而抑制其腹足的生长（Vachon *et al*., 1992）；在赤拟谷盗 *Tribolium castaneum* 中仅 *abd-A* 基因抑制胚胎期腹部早期 *Dll* 基因的表达（Lewis *et al*., 2000）；在蝴蝶、家蚕中 *abd-A* 基因则是其幼虫腹足发育所必需的，*Abd-B* 基因能够抑制腹足的生长（Chen *et al*., 2013a）。

Hox 基因除了能够通过表达部位来调控腹肢的生长位置外，对胸足形态的特化也具有重要作用。一方面昆虫 3 对胸足间微小差异（形态、大小和功能等）的产生依赖于 *Hox* 基因。大部分昆虫 3 对胸足的长度表现为后足（hindleg, T3）> 中足（midleg, T2）> 前足（foreleg, T1），然而在水黾科（Gerridae）中为 T2 > T3 > T1（Hu *et al*., 2003）。Khila 等（2009）研究表明大部分昆虫 *Ubx* 最早聚集表达的部位为 T3，然而水黾则最早聚集表达于 T2，推测 *Ubx* 最早聚集表达的部位与胸足的加长有着密切的联系。另一方面 *Hox* 基因对于胸足特殊组织结构的形成也存在影响。在西方蜜蜂 *Apis mellifera* 中，*Ubx* 对于工蜂所特有的后足胫节用于携带花粉和蜂胶的区域（花粉栉）的形成具有重要的作用（Bomtorin *et al*., 2012）。

总之，*Hox* 基因作为转录因子参与腹肢的发育过程，决定体节的特异性，对各个节段腹肢的有无具

有重要的作用。同时,还对腹肢的特化发挥修饰作用,参与腹肢上特殊结构的形成。

2 腹肢整体发育基因

胸足作为昆虫腹肢的重要组成部分,其重要的特点表现为存在分节现象,而且不同的节段受到不同基因的调节,其中部分基因对于腹肢几乎整体的发育均具有重要作用,以 *decapentaplegic* (*Dpp*) 和 *wingless* (*Wg*) 为例。

Dpp 和 *Wg* 均参与昆虫腹肢近远轴(proximal-distal axis, PD axis) 的形成(Lecuit and Cohen, 1997)。Dpp 是 TGFβ 信号通路的成员,在果蝇足成虫盘背侧细胞表达,而 Wg 作为 Wnt 信号通路的配体(Wasik *et al.*, 2011),在其腹侧细胞表达。然而,如果 *Wg* 基因异位表达于背侧细胞,或 *Dpp* 基因异位表达于腹侧细胞,将诱导新的近远轴的形成(Struhl and Basler, 1993)。

Dpp/Wg 调控腹肢发育的机制是通过在腹肢近远轴上形成不同的浓度梯度起作用的(Struhl and Basler, 1993)。在成虫盘中央,高表达的 Dpp/Wg 蛋白,可以直接诱导 *Dll* (*distal-less*) 的表达,同时抑制 *dac* 的活性,形成腹肢的远端(Estella *et al.*, 2012); 中浓度的 Dpp/Wg 可以激活 *dac* 等的表达,形成足的中间部位(Giorgianni and Mann, 2011); 成虫盘周边细胞中,可以通过 *hth* 的作用(Wasik *et al.*, 2011),形成腹肢基部。

除了通过浓度梯度来起始腹肢近远轴形成外,在果蝇中,Dpp/Wg 还可以通过激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路来调控腹肢近远轴的发育过程,EGFR 被激活后诱导一系列下游基因(如 *Rho*, *Spi* 和 *Krn*) 的表达,进而调控足远端部位的发育(Schwank and Basler, 2010; Estella *et al.*, 2012)。Grossmann 和 Prpic(2012) 对赤拟谷盗的研究表明,与果蝇中的机制类似,*Dpp/Wg* 信号通路能够通过 EGFR 信号通路调控腹肢远端的发育,然而 EGFR 的作用并不仅仅发生在足远端部位,同样参与足中间节段(腿节和胫节) 的形成,其作用是通过 *clawless* (*cll*) 基因而行使功能。此外,*Dpp/Wg* 还能够对腹肢的长度、大小及形成关节的位置等发挥调控作用(Schwank and Basler, 2010)。

由此可见,*Dpp/Wg* 对胸足大部分区域的发育发挥重要的作用,其对不同节段的调控作用是通过作用于节段特异性的下游靶基因而起作用。其中在腹肢的基部作用于 *hth*,中间部位激活 *dac* 的表达,而在远端部位通过 *Dll* 或 EGFR 等。

3 腹肢基部发育基因

腹肢基部与昆虫体壁相连,是腹肢的重要组成部分,发育过程受到多种多样的因子的作用,其中 *homothorax* (*hth*) 对其发育发挥着不可替代的作用。

在果蝇胚胎和成虫足的发育过程中 *hth* 基因影响着众多生物学过程,如细胞特征的分化、细胞增殖、同源异型改变和体轴的形成等(Lopes and Casares, 2010; Ando *et al.*, 2011; Bryantsev *et al.*, 2012; Baek *et al.*, 2013)。Hth 蛋白能够与 Exd 蛋白(TALE-同源异型结构域家族蛋白) 相互作用(Corsetti and Azpiazu, 2013),并辅助后者进入细胞核而发挥作用,同时进入细胞核中的 Exd 蛋白能够阻碍 Hth 蛋白的降解(Abu-Shaar and Mann, 1998)。这种相互作用主要影响足基部的发育过程。

在果蝇中,缺失 *hth* 基因功能的突变体形成的足远端具有形态正常的跗节,基部节段出现单一节段的缩短或多个节段的缺失等多种表型(Casares and Mann, 2001)。研究表明,*hth* 基因的表达与多种转录因子的相互作用有关。如在后腹部表达的 Hth 蛋白,无法辅助 Exd 的入核而存在于细胞浆中,其作用方式是 Hth 蛋白与后腹部表达的 AbdB 相互作用,从而封闭了 *Hth* 对 *Exd* 的转录激活作用(Corsetti and Azpiazu, 2013)。Hth 蛋白在足中的表达区域限制于足的基部,即基节和转节,在远端部位的表达被 Dll 蛋白抑制(Abu-Shaar and Mann, 1998)。此外,*hth* 也能够抑制 *Dll* 的表达,但这种抑制作用并不表现于转录水平,而是通过与 Dll 蛋白形成 Hth/Exd/Dll 三重复合体来实现的(Azpiazu and Morata, 2002)。

hth 基因主要通过两种机制调控腹肢基部的发育,即封闭 *Dpp/Wg* 信号通路,抑制需要中间浓度的 Dpp/Wg 的下游基因,如 *dac*, *H*15 和 *omb*,同时激活基部特异的基因,如 *teashirt* (*tsh*) 和 *aristaless* (*al*) (Azpiazu and Morata, 2002)。

hth 基因的作用除了与足基部的发育有关外,Bryantsev 等(2012) 研究表明,在果蝇中,Hth/Exd 对于决定肌纤维的特征有着至关重要的作用。在鞘翅目昆虫赤拟谷盗(Prpic *et al.*, 2003)、半翅目昆虫马利筋长蝽(Angelini and Kaufman, 2004) 及双斑蟋

(Inoue *et al*., 2002)中与果蝇相似,*exd* 广泛性表达存在于腹肢中,而 *hth* 则限制性地表达于足基部区域,说明在这些昆虫中 *hth/exd* 对足基部的发育过程发挥作用。

总而言之,Hth 蛋白通过与不同的基因相互作用从而对腹肢基部的发育过程发挥至关重要的作用,通过在腹肢中部抑制其发育关键基因如 *dac*,在远端则抑制 *Dll* 等基因,从而主要调控腹肢基部的发育。

4　腹肢中部发育基因

腹肢的中间部位构成了其主要的部分,对于腹肢的生理功能至关重要,众多调控因子共同调节其发育过程,其中 *dachshund* (*dac*)和 *distal-less* (*Dll*)的作用尤为突出。

Dll 和 *dac* 均依赖于 Dpp/Wg,并且应答于两者的浓度梯度,将腹肢分为 4 个部分,即只表达 *Dll* 的远端区域,同时表达 *Dll* 和 *dac* 的区域,只表达 *dac* 的区域以及两者均不表达的基部区域。同时在起始表达后,两者的表达在后期均不依赖于 *Dpp/Wg*,通过自身调控的方式维持其表达(Estella and Mann, 2008)。

Dll 基因对腹肢发育的调控作用在整个动物界普遍存在(Panganiban and Rubenstein, 2002)。*Dll* 基因作为腹肢发育过程中最早表达的基因之一,在果蝇中负责胸部足原基的分化,形成翅成虫盘和足成虫盘,其无义突变体能够形成正常的成虫盘结构,但是发育形成的足仅具有其基部结构(Cohen *et al*., 1993)。Lin 等(2014)发现在褐飞虱 *Nilaparvata lugens* 3 龄幼虫中下调 *Dll* 的表达将导致足发育紊乱。

Dll 基因的正常表达受其上游多个顺式调控元件的作用,如 Dll304, DllLT(leg trigger)和 DllM(maintenance)(Estella *et al*., 2012),*Dll* 基因的表达在不同的时期依赖于不同的顺式调控元件,使其在不同的胚胎发育时期具有不同的表达模式,从而实现对昆虫腹肢发育的调控作用。在胚胎发育早期,顺式调控元件位于 *Dll* 转录起始位点上游 11 kb 处即 Dll304。该元件依赖于 *Wg*,但并不依赖于 *Dpp* (Vachon *et al*., 1992),使得在胚胎发育早期,*Dll* 的表达被限制于腹侧面。之后利用的顺式调控元件位于 *Dll* 转录起始位点上游 15 kb 处即 DllLT(Estella *et al*., 2008),其激活需要 *Wg* 和 *Dpp* 均高表达(Estella *et al*., 2012)。*Dll* 的第 3 种顺式调控元件即 DllM,其本身的表达活性很弱,但与 DllLT 共同行使作用使得 *Dll* 的表达调控更加精确。

dac 基因表达于腹肢的中间区域,并且 *dac* 的表达激活一方面以级联反应的方式进行,即中间浓度的 Dpp/Wg 激活 *Dll* 基因的表达,进而激活 *dac* 的表达,从而形成腹肢中共同表达 *Dll* 和 *dac* 的区域(Giorgianni and Mann, 2011),在果蝇中于跗节(tarsus segment, TS)第 1－3 节段密切相关(Angelini *et al*., 2012)。另一方面,较低浓度的 Dpp/Wg 不能激活 *Dll* 的表达,却直接激活 *dac* 的表达,从而形成只表达 *dac* 的区域,在果蝇中与转节和胫节形成相关。

除对腹肢发育发挥调控作用外,*Dll*,*dac* 基因对腹肢上特殊器官的发育也具有调节作用,如 Atallah 等(2014)研究发现 *Dll* 基因在果蝇蛹期性梳周围的细胞中表达,可以促进性梳的旋转,此时 *dac* 以 *Dll* 非依赖性方式决定性梳生长位置。

总体而言,*Dll*,*dac* 基因对腹肢除基部外所有区域的发育均具有作用,二者均应答于 Dpp/Wg 浓度梯度并且在特异的浓度下 *Dll* 能够激活 *dac* 的表达,从而在腹肢上出现表达区域的重叠。

5　腹肢远端发育基因

腹肢的远端部位对腹肢的生理作用如运动取食等至关重要,腹肢远端的正常发育需要多种调控因子的存在,如 *bric-à-brac* (*bab*),*Dll* 和 *Lim*1。

在果蝇中,*bab* 基因存在两种亚型,即 *bab*1 和 *bab*2,编码含 BTB 结构域的转录因子。虽然这两种亚型在其他的发育过程中功能相似,但是只有 *bab*2 是胸足远端和触角的分节所必须的。最初 *bab* 的表达部位在 3 龄幼虫前期和中期中与 *Dll* 表达的远端部位相同,3 龄末期被限制于一定的区域,这些区域在蛹期和成虫阶段跗节 TS2－4 关节的形成至关重要(Couderc *et al*., 2002)。另外,在赤拟谷盗中干涉 *bab* 基因导致跗节的缩短及关节的缺失(Angelini *et al*., 2012)。

bab 调控腹肢的发育过程,而且在腹肢各个节段受多种转录因子的调控。一方面,在果蝇胸足和触角中,*bab*2 的表达均需要 Dll 蛋白的激活(Galindo *et al*., 2002),同时在腹肢基部区域被 Rotund (Rn)激活(Baanannou *et al*., 2013)。然而,除了最远端的部位以外,其他的 *bab*2 表达部位也同时依赖于 *spingless* (*ss*)基因的表达(Chu *et al*., 2002)。另一方面,*bab*2 的表达在腹肢基部被 Dac 蛋白抑制(Chu *et al*., 2002),而在远端则被 EGFR 信号通路的组成

部分抑制(Galindo *et al*., 2002)。此外也有研究表明 *bab*2 的表达无论在远端还是基部,均与 Notch 信号通路相关,通过与转录因子 *bowl* 相互作用发挥其调控作用(Greenberg and Hatini., 2009)。

除了对足基部及远端发育具有调控作用外,*bab* 还能够影响腹肢上特殊器官的形成。在果蝇中,正常性梳特异性地出现在雄性个体足的基部及跗节 TS1,然而,*bab* 突变体中,跗节节段间发生同源转化,即跗节中心部位(TS2 -4)向跗节基部(TS1)转变(Godt *et al*., 1993),即在较远端的跗节出现性梳的形成(Couderc *et al*., 2002)。

*dlim*1 基因是脊椎动物 *Lim*1 基因在果蝇中的同源物,是 *Lhx* 家族的成员,包含两个 Lim 结构域和一个同源异型结构域。其调控足远端发育的机制为 *dlim* 与另一个 *Lhx* 家族成员 *apterous* (*ap*),同 *aristaless* (*al*)和 *Bar* 基因一起共同决定了足远端的细胞特征(Pueyo *et al*., 2000)。其中 *al* 基因表达于足的尖端,而 *Bar* 对于跗节远端 TS3 -5 的发育是必须的(Kojima, 2004)。

归纳来说,*bab* 基因通过腹肢不同部位受多种激活或抑制因子的控制,使其具有严格的表达区域性,然而 *dlim*1 则通过与特异性表达于腹肢远端的基因 *al/Bar* 相互作用,从而调节腹肢远端的发育过程。

6 腹肢关节形成基因

腹肢的关节是其分节的标志,对于腹肢的运动伸展无可替代。调节关节形成的基因主要是 Notch 信号通路及其相关基因。

Notch 信号通路在昆虫附器的形成发育过程中扮演着重要角色。例如,在果蝇翅的发育过程中,Notch 信号通路可以启动 *vg* 基因的表达,该基因是果蝇翅和平衡棒形成的关键基因(Kim *et al*., 1996; Neumann and Cohen, 1998);在果蝇复眼发育过程中, Notch 信号通路参与感光细胞分化(Papayannopoulos *et al*., 1998)。在果蝇腹肢形成过程中,Notch 信号通路也发挥着重要的作用,通过调节 *Dll* 基因的表达完成对触角和腿发育的调节作用(Gorfinkiel *et al*., 1997)。

Notch 信号通路参与昆虫足的分节和正常的生长发育过程。对足分节的调控作用主要是通过 Notch 通路的两种配体[Delta (Dl)和 Serrate (Ser)](Parody and Muskavitch, 1993; Speicher *et al*., 1994)及 Notch 信号通路的修饰物 fringe (fng)(Rauskolb, 2001)来完成的,而且该 3 种蛋白基因均处于 *Dpp/Wg* 的下游,并且以体节间重复的方式表达于发育中的足成虫盘(Rauskolb and Irvine, 1999)。当 *Dl* 或 *Ser* 突变后,导致的足节段间融合的表型,与 Notch 信号通路突变后所出现的表型相似(Parody and Muskavitch, 1993; Speicher *et al*., 1994)。Rauskolb 和 Irvine(1999)研究表明,Notch 信号通路的修饰物 fng 的表达部位主要位于胫节和跗节 TS1,而且 *fng* 突变体的表型为腿节/胫节以及 TS1/2 关节形成的缺陷。虽然 Notch 表达于足每一节段的远端细胞,但是其功能缺失除导致正常关节形成障碍外,也导致了正常足长度的缩短(de Celis *et al*., 1998)。

Notch 信号通路还可以通过调控其下游靶基因来控制关节的形成与发育,如 *odd-skipped* 家族,包括 *odd*,*sister of odd and bowl* (*sob*),*drumstick* (*drm*)和 *brother of odd with entrails limited* (*bowl*),主要影响关节形成过程中上皮细胞内陷过程(Green *et al*., 2002; Hao *et al*., 2003)。在果蝇中,*odd*,*sob* 和 *drm* 基因在 2 号染色体上成簇存在,共用增强子元件,在足分化的任何时期均具有相同的表达模式,更重要的是三者中任何单个基因的突变都不会对足的发育产生影响(Green *et al*., 2002; Hao *et al*., 2003)。*bowl* 相比于其他 3 个基因具有新的功能,表现在其具有更加广泛的表达部位,不仅包含了三者表达的基部节段和 TS5,而且衍生了新的表达部位即 TS1 -4(Green *et al*., 2002),其突变体表现为胫节远端到 TS5 关节形成的障碍(Hao *et al*., 2003)。

Liu(2013)在家蚕中的研究表明,在胚胎期干涉 Notch 信号通路配体 *BmDelta* 基因后,引起分节的障碍,而导致家蚕后部体节的缺失及成对的腹侧附肢的节段间的融合,推测 Notch 信号通路是节肢动物中分节形成的最初机制。

总之,Notch 信号通路对昆虫多个发育过程均具有重要作用,其对于腹肢发育的调节不仅受到多种处于上游的转录因子的调节,而且调控不同的下游靶基因,从而使得 Notch 信号通路在腹肢中以节段间重复的方式存在,调节腹肢关节的形成。

7 小结与展望

昆虫腹肢的发育贯穿整个昆虫胚胎发育过程,如上所述,参与腹肢形成的基因和信号通路繁多而复杂。通过研究腹肢发育相关基因,有利于揭示昆

虫腹肢形成的分子机制，进而为昆虫多样性形成的根本原因提供依据。另外，昆虫腹肢发育过程涉及昆虫体轴的形成过程，通过阐述昆虫腹肢相关基因功能与调控关系，将为我们更清楚地了解昆虫躯体模式的建立过程提供理论依据。

昆虫腹肢存在差异性，其中胸足的分节现象尤为明显。不同的节段表现出截然不同的表型和特征，决定这种差异性的内在原因是基因水平的差异表达，如 *Dpp/Wg* 调控腹肢大部分区域的发育，*Dll*、*dac* 等基因调节腹肢中间部位的发育，*bab*，*Lim*1 及 *Dll* 对远端部位的发育至关重要，而 Notch 信号通路决定了关节的形成及分节现象的出现。

尽管如此，虽然对腹肢发育基因的研究已经取得了一定的进展，但是还存在许多问题需要进一步探讨。如腹肢发育基因虽然在腹肢不同节段分别起作用，但是其功能及作用区域在多种昆虫如黑腹果蝇及赤拟谷盗中相对保守，那么是否存在古老的腹肢模式形成的机制在进化过程中被保留下来呢？虽然腹肢不同节段由不同的基因区域性的表达来控制，但是这些基因的表达部位在腹肢上存在重叠现象，那么这些节段特异性的基因之间是否存在相互作用呢？总之，随着腹肢发育相关基因研究的深入，将为我们更加清楚地了解昆虫腹肢节段差异性形成的原因，分节现象的出现及腹肢形成的分子机制提供理论依据，进而将为昆虫躯体模式的形成机制提供理论依据。

参考文献（References）

Abu-Shaar M, Mann RS, 1998. Generation of multiple antagonistic domains along the proximodistal axis during *Drosophila* leg development. *Development*, 125(19): 3821–3830.

Ando M, Totani Y, Walldorf U, Furukubo-Tokunaga K, 2011. TALE-class homeodomain transcription factors, homothorax and extradenticle, control dendritic and axonal targeting of olfactory projection neurons in the *Drosophila* brain. *Dev. Biol.*, 358(1): 122–136.

Angelini DR, Kaufman TC, 2004. Functional analyses in the hemipteran *Oncopeltus fasciatus* reveal conserved and aspects of appendage patterning in insects. *Dev. Biol.*, 271(2): 306–321.

Angelini DR, Smith FW, Jockusch EL, 2012. Extent with modification: leg patterning in the beetle *Tribolium castaneum* and the evolution of serial homologs. *G3* (*Bethesda*), 2(2): 235–248.

Atallah J, Vurens G, Mavong S, Mutti A, Hoang D, Kopp A, 2014. Sex-specific repression of *dachshund* is required for *Drosophila* sex comb development. *Dev. Biol.*, 386(2): 440–447.

Azpiazu N, Morata G, 2002. Distinct functions of *homothorax* in leg development in *Drosophila*. *Mech. Dev.*, 119(1): 55–67.

Baanannou A, Mojica-Vazquez LH, Darras G, Couderc JL, Cribbs DL, Boube M, Bourbon HM, 2013. *Drosophila* distal-less and Rotund bind a single enhancer ensuring reliable and robust *bric-a-brac*2 expression in distinct limb morphogenetic fields. *PLoS Genet.*, 9(6): e1003581.

Baek M, Enriquez J, Mann RS, 2013. Dual role for Hox genes and Hox co-factors in conferring leg motoneuron survival and identity in *Drosophila*. *Development*, 140(9): 2027–2038.

Bomtorin AD, Barchuk AR, Moda LM, Simoes ZLP, 2012. Hox gene expression leads to differential hind leg development between honeybee castes. *PLoS ONE*, 7(7): e40111.

Bryantsev AL, Duong S, Brunetti TM, Chechenova MB, Lovato TL, Nelson C, Shaw E, Uhl JD, Gebelein B, Cripps RM, 2012. Extradenticle and Homothorax control adult muscle fiber identity in *Drosophila*. *Dev. Cell*, 23(3): 664–673.

Casares F, Mann RS, 2001. The ground state of the ventral appendage in *Drosophila*. *Science*, 293(5534): 1477–1480.

Chen P, Tong XL, Li DD, Fu MY, He SZ, Hu H, Xiang ZH, Lu C, Dai FY, 2013a. *Antennapedia* is involved in the development of thoracic legs and segmentation in the silkworm, *Bombyx mori*. *Heredity*, 111(3): 182–188.

Chen P, Tong XL, Li DD, Liang PF, Fu MY, Li CF, Hu H, Xiang ZH, Lu C, Dai FY, 2013b. Fine mapping of a supernumerary proleg mutant (E^{Cs}-*l*) and comparative expression analysis of the *abdominal-A* gene in silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Mol. Biol.*, 22(5): 497–504.

Chu J, Dong PDS, Panganiban G, 2002. Limb type-specific regulation of *bric a brac* contributes to morphological diversity. *Development*, 129(3): 695–704.

Cohen B, Simcox AA, Cohen SM, 1993. Allocation of the thoracic imaginal primordia in the *Drosophila* embryo. *Development*, 117(2): 597–608.

Corsetti E, Azpiazu N, 2013. Functional dissection of the splice variants of the *Drosophila* gene *homothorax* (*hth*). *Dev. Biol.*, 384(1): 72–82.

Couderc JL, Godt D, Zollman S, Chen J, Li M, Tiong S, Cramton SE, Sahut-Barnola I, Laski FA, 2002. The *bric à brac* locus consists of two paralogous genes encoding BTB/POZ domain proteins and acts as a homeotic and morphogenetic regulator of imaginal development in *Drosophila*. *Development*, 129(10): 2419–2433.

de Celis JF, Tyler DM, de Celis J, Bray SJ, 1998. Notch signalling mediates segmentation of the *Drosophila* leg. *Development*, 125(23): 4617–4626.

Estella C, Mann RS, 2008. Logic of Wg and Dpp induction of distal and medial fates in the *Drosophila* leg. *Development*, 135(4): 627–636.

Estella C, Voutev R, Mann RS, 2012. A dynamic network of morphogens and transcription factors patterns the fly leg. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 98: 173–198.

Galindo MI, Bishop SA, Greig S, Couso JP, 2002. Leg patterning driven by proximal-distal interactions and EGFR signaling. *Science*, 297(5579): 256–259.

Gellon G, McGinnis W, 1998. Shaping animal body plans in development and evolution by modulation of Hox expression patterns. *BioEssays*, 20(2): 116-125.

Giorgianni MW, Mann RS, 2011. Establishment of medial fates along the proximo-distal axis of the *Drosophila* leg through direct activation of *dachshund* by *Distalless*. *Dev. Cell*, 20(4): 455-468.

Godt D, Couderc JL, Cramton SE, Laski FA, 1993. Pattern formation in the limbs of *Drosophila*: *bric à brac* is expressed in both a gradient and a wave-like pattern and is required for specification and proper segmentation of the tarsus. *Development*, 119(3): 799-812.

Gorfinkiel N, Morata G, Guerrero I, 1997. The homeobox gene *Distal-less* induces ventral appendage development in *Drosophila*. *Genes Dev.*, 11(17): 2259-2271.

Green RB, Hatini V, Johansen KA, Liu XJ, Lengyel JA, 2002. Drumstick is a zinc finger protein that antagonizes lines to control patterning and morphogenesis of the *Drosophila* hindgut. *Development*, 129(15): 3645-3656.

Greenberg L, Hatini V, 2009. Essential roles for *lines* in mediating leg and antennal proximodistal patterning and generating a stable Notch signaling interface at segment borders. *Dev. Biol.*, 330(1): 93-104.

Grossmann D, Prpic NM, 2012. Egfr signaling regulates distal as well as medial fate in the embryonic leg of *Tribolium castaneum*. *Dev. Biol.*, 370(2): 264-272.

Hao I, Green RB, Dunaevsky O, Lengyel JA, Rauskolb C, 2003. The odd-skipped family of zinc finger genes promotes *Drosophila* leg segmentation. *Dev. Biol.*, 263(2): 282-295.

Hu DL, Chan B, Bush JWM, 2003. The hydrodynamics of water strider locomotion. *Nature*, 424(6949): 663-666.

Inoue Y, Mito T, Miyawaki K, Matsushima K, Shinmyo Y, Heanue TA, Mardon G, Ohuchi H, Noji S, 2002. Correlation of expression patterns of *homothorax*, *dachshund*, and *Distal-less* with the proximodistal segmentation of the cricket leg bud. *Mech. Dev.*, 113(2): 141-148.

Khila A, Abouheif E, Rowe L, 2009. Evolution of a novel appendage ground plan in water striders is driven by changes in the *Hox* gene *Ultrabithorax*. *PLoS Genetics*, 5(7): e1000583.

Kim J, Sebring A, Esch JJ, Kraus ME, Vorwerk K, Magee J, Carroll SB, 1996. Integration of positional signals and regulation of wing formation and identity by *Drosophila vestigial* gene. *Nature*, 382(6587): 133-138.

Kojima T, 2004. The mechanism of *Drosophila* leg development along the proximodistal axis. *Dev. Growth Differ.*, 46(2): 115-129.

Lecuit T, Cohen SM, 1997. Proximal-distal axis formation in the *Drosophila* leg. *Nature*, 388(6638): 139-145.

Lewis DL, DeCamillis M, Bennett RL, 2000. Distinct roles of the homeotic genes *Ubx* and *abd-A* in beetle embryonic abdominal appendage development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(9): 4504-4509.

Lin X, Yao Y, Jin M, Li Q, 2014. Characterization of the *Distal-less* gene homologue, *NlDll*, in the brown planthopper, *Nilaparvata lugens* (Stål). *Gene*, 535(2): 112-118.

Liu W, 2013. *Bmdelta* phenotype implies involvement of Notch signaling in body segmentation and appendage development of silkworm, *Bombyx mori*. *Arthropod Struct. Dev.*, 42(2): 143-151.

Lopes CS, Casares F, 2010. *hth* maintains the pool of eye progenitors and its downregulation by Dpp and Hth couples retinal fate acquisition with cell cycle exit. *Dev. Biol.*, 339(1): 78-88.

Neumann CJ, Cohen SM, 1998. Boundary formation in *Drosophila* wing: Notch activity attenuated by the POU protein Nubbin. *Science*, 281(5373): 409-413.

Ohde T, Yaginuma T, Niimi T, 2014. Wing serial homologs and the origin and evolution of the insect wing. *Zoology (Jena)*, 117(2): 93-94.

Panganiban G, Rubenstein JLR, 2002. Developmental functions of the Distal-less/Dlx homeobox genes. *Development*, 129(19): 4371-4386.

Papayannpoulos V, Tomlinson A, Panin VM, Rauskolb C, Irvine KD, 1998. Dorsal-ventral signaling in the *Drosophila* eye. *Science*, 281(5385): 2031-2034.

Parody TR, Muskavitch MAT, 1993. The pleiotropic function of *Delta* during postembryonic development of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 135(2): 527-539.

Paul L, Wang SH, Manivannan SN, Bonanno L, Lewis S, Austin CL, Simcox A, 2013. Dpp-induced Egfr signaling triggers postembryonic wing development in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110(13): 5058-5063.

Prpic NM, Tautz D, 2003. The expression of the proximodistal axis patterning genes *Distal-less* and *dachshund* in the appendages of *Glomeris marginata* (Myriapoda: Diplopoda) suggests a special role of these genes in patterning the head appendages. *Dev. Biol.*, 260(1): 97-112.

Pueyo JI, Galindo MI, Bishop SA, Couso JP, 2000. Proximal-distal leg development in *Drosophila* requires the *apterous* gene and the *Lim*1 homologue *dlim*1. *Development*, 127(24): 5391-5402.

Rauskolb C, 2001. The establishment of segmentation in the *Drosophila* leg. *Development*, 128(22): 4511-4521.

Rauskolb C, Irvine KD, 1999. Notch-mediated segmentation and growth control of the *Drosophila* leg. *Dev. Biol.*, 210(2): 339-350.

Sánchez-Herrero E, 2013. Hox targets and cellular functions. *Scientifica (Cairo)*, 2013: 738257.

Schwank G, Basler K, 2010. Regulation of organ growth by morphogen gradients. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2(1): a001669.

Speicher SA, Thomas U, Hinz U, Knust E, 1994. The *Serrate* locus of *Drosophila* and its role in morphogenesis of the wing imaginal discs: control of cell proliferation. *Development*, 120(3): 535-544.

Struhl G, Basler K, 1993. Organizing activity of wingless protein in *Drosophila*. *Cell*, 72(4): 527-540.

Vachon G, Cohen B, Pfeifle C, McGuffin ME, Botas J, Cohen SM, 1992. Homeotic genes of the Bithorax complex repress limb development in the abdomen of the *Drosophila* embryo through the target gene *Distal-less*. *Cell*, 71(3): 437-450.

Wasik BR, Armin P, Moczek, 2011. *Decapentaplegic* (*dpp*) regulates the growth of a morphological novelty, beetle horns. *Dev. Genes Evol.*, 221: 17-27.

(责任编辑：赵利辉)